

München. 1960

**Nachweis der  
hyaluronidasehemmenden Wirkung  
des Heparins am Menschen und  
Möglichkeiten ihrer Blockierung**

Marianne Werres





Digitized by the Internet Archive  
in 2026



AUS DER  
MEDIZINISCHEN POLIKLINIK DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN

Direktor: Professor Dr. W. Seitz

---

**Nachweis der hyaluronidasehemmenden  
Wirkung des Heparins am Menschen und  
Möglichkeiten ihrer Blockierung**

**Inaugural-Dissertation**

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin  
verfaßt und  
einer Hohen Medizinischen Fakultät  
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von  
**Marianne Werres**  
aus Bonn

München 1960

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät  
der Universität München

Referent: Professor Dr. W. SEITZ

Dekan: Professor Dr. H. SCHWIEGK

Tag der mündlichen Prüfung: 28.6.1960



## INHALTSVERZEICHNIS

|                            | Seite |
|----------------------------|-------|
| Problematik .....          | 5     |
| Eigene Versuche .....      | 6     |
| Statistik .....            | 7     |
| Diskussion .....           | 15    |
| Zusammenfassung .....      | 16    |
| Tabellen .....             | 17    |
| Literaturverzeichnis ..... | 40    |



## P R O B L E M A T I K

In ihren Arbeiten haben MATHIES und Mitarbeiter (1 - 8) am Beispiel der Acetylsalicylsäure, des Phenylbutazons, des Chloräthylbenzmethoxyazons, des Prednisolons und der Moorbäder zeigen können, daß die hyaluronidasehemmende Wirkung dieser Stoffe bzw. Behandlungsmethoden an eine Aktivierung des Nebennierenmarks mit Ausschüttung von Katecholaminen gebunden zu sein scheint. Dabei zeigte sich nach den Untersuchungen von MATHIES (9) und SCHEUFELE (10) bzw. MATHIES und SCHLIERF (11), daß der hyaluronidasehemmende Effekt der Nebennierenmarkskatecholamine Adrenalin und Noradrenalin erst nach Abklingen der primären Wirkung deutlich wird. Weitere eingehende Untersuchungen haben ergeben, daß der hyaluronidasehemmende Effekt entsprechend wirksamer Substanzen erst dann zu Tage tritt, wenn ein durch Ausschüttung von Katecholaminen erhöhtes Katecholaminblutspiegelniveau auf tiefere Werte absinkt (12). Es konnte bisher noch nicht eindeutig geklärt werden, welcher Mechanismus durch das Absinken des Katecholaminblutspiegels in Gang gesetzt wird, der letztlich die Hemmung der Hyaluronidaseaktivität bedingt. Es ist wahrscheinlich, daß ein weiterer körpereigener hyaluronidasehemmender Stoff freigesetzt wird. In Tierversuchen an weißen Ratten haben MAXEIN (13) und ZIWARI (14) die in vitro und in vivo bekannte hyaluronidasehemmende Wirkung des Heparins eingehend untersucht und gefunden, daß diese durch Adrenalektomie nicht aufgehoben, jedoch deutlich reduziert wird. Da die Hemmung der Hyaluronidaseaktivität durch die oben genannten antirheumatisch wirksamen Substanzen nach Adrenalektomie vollständig blockiert wird (1 - 8), die hyaluronidasehemmende Wirkung des Adrenalins und Noradrenalins nach Adrenalektomie jedoch nicht verändert wird (9, 10), zeigen die von MAXEIN (13) und ZIWARI (14) erhobenen Befunde, daß die Hyaluronidasehemmung durch Heparin zumindest zu einem Teil der Wirkung nicht an die Anwesenheit des Nebennierenmarks gebunden ist. Es ist also möglich, daß Heparin im Anschluß an eine Katecholaminwirkung freigesetzt wird und wenigstens zum Teil Mittler der Hemmung der Hyaluronidaseaktivität ist.

Nach Untersuchungen von MEDER (15) erscheint es weiterhin möglich, daß auch geringe Dosen Histamin an dem Zustandekommen der Hyaluronidasehemmung beteiligt sind. Die hyaluronidasehemmende Wirkung des Histamins in vivo ist durch Adrenalektomie nicht, dagegen durch Avil als Antihistaminicum aufzuheben. Desgleichen wird die hyaluronidasehemmende Wirkung der oben genannten antirheumatisch wirksamen Stoffe sowie des Adrenalins und Noradrenalins durch das Antihistaminicum blockiert. In gleicher Weise hat HRISTOFORIS (16) zeigen können, daß die hyaluronidasehemmende Wirkung des Adrenalins und der hyaluronidasehemmenden Wirkung des Acetylsalicylsäure durch das Antihistaminicum aufzuheben ist.

dasehemmenden Antirheumatica durch Protaminsulfat als heparininaktivierende Substanz aufgehoben werden kann.

In der vorgelegten Arbeit wurden Versuche am Menschen durchgeführt, die die Verhältnisse der hyaluronidasehemmenden Wirkung des Heparins und seine Bedeutung im Wirkungsablauf hyaluronidasehemmender Substanzen eingehend aufklären sollten. Als Methodik bot sich das von MATHIES und Mitarbeitern (1 - 16) in den erwähnten Tierversuchen bereits erprobte Verfahren an, das weiter unten näher beschrieben wird.

## EIGENE VERSUCHE

### Methodik

Als Grundlage zur Berechnung der Hyaluronidasehemmung diente der Spreading-Effekt. In die vorher mit Alkohol gereinigte Haut von Oberschenkel und Bauch wurden alle 10 Minuten streng intracutan je 0,1 ccm einer Farbstoff-Lösung und Farbstoff-Hyaluronidase-Lösung injiziert. Als Farbstoff-Lösung wurde eine Evansblau-Lösung verwandt, die mit physiol. NaCl-Lösung auf 1 % einer 6%igen Stammlösung verdünnt worden war. Zur Herstellung der Farbstoff-Hyaluronidase-Lösung wurde eine Trockenampulle Hyaluronidase (Kinetin) = 150 I. E. in 2 ccm der 0,6%igen Evansblau-Lösung gelöst. Bei einer Injektion von 0,1 ccm kamen also 7,5 I. E. Hyaluronidase zur Wirkung. Die Registrierung der Quaddeln erfolgte derart, daß 10 Minuten nach der Injektion die Konturen mittels eines Farbstiftes nachgezeichnet wurden. Sie wurden dann auf einen Filmstreifen übertragen und planimetrisch ausgemessen.

### Versuchsreihen

#### Versuchsreihe 1:

10 Minuten nach Setzen der ersten Quaddeln wurden verschiedene Dosen Heparin (Liquemin) i. v. injiziert, um die niedrigste Heparindosis auszutesten, die noch eine ausreichende hyaluronidasehemmende Wirkung aufweist. Die Dosen und Ergebnisse sind aus Tabelle 1 - 6 ersichtlich.

#### Versuchsreihe 2:

10 Minuten nach Setzen der ersten Quaddeln wurden 1000 I. E. Liquemin und gleichzeitig 10 mg Protaminsulfat i. v. injiziert. Die Ergebnisse sind aus Tabelle zu ersehen.

### Versuchsreihe 3:

10 Minuten nach Setzen der ersten Quaddeln wurden 1000 I. E. Liquemin und gleichzeitig 50 mg Avil i. v. appliziert. Die Ergebnisse sind aus Tabelle 8 ersichtlich.

### Versuchsreihe 4:

10 Minuten nach Setzen der ersten Quaddeln wurden 1000 I. E. Liquemin und gleichzeitig 10 mg Regitin i. v. verabfolgt. Die Ergebnisse sind aus Tabelle 9 ersichtlich.

## S T A T I S T I K

### 1. Statistisches Modell und Methode der statistischen Auswertung

Da sich erfahrungsgemäß die Diffusionsgeschwindigkeiten der reinen Farbstoff-Quaddel und der Farbstoff-Hyaluronidase-Quaddel verschieden verhalten, mußte die Auswertung für diese beiden Quaddeltypen getrennt vorgenommen werden. Das zu Grunde gelegte statistische Modell und die Methode der Auswertung waren jedoch in beiden Fällen gleich.

Jeder innerhalb einer Versuchsreihe bestimmte Meßwert ist von 2 Faktoren abhängig, nämlich

1. dem Versuchsteilnehmer V, an dem der Meßwert bestimmt wurde und
2. dem Zeitpunkt t innerhalb der Versuchsreihe, zu dem die Diffusionsgeschwindigkeit bestimmt wurde.

Dementsprechend wurde zur Kennzeichnung eines einzelnen Meßwertes das Symbol

$$x(V, t)$$

verwandt. Jeder einzelne Meßwert einer Versuchsreihe wurde als Schätzwert eines "wahren" Wertes aufgefaßt, der mit  $E(V, t)$  bezeichnet wurde und von dem der Meßwert auf Grund experimenteller Fehler und anderer zufälliger Einflüsse abweicht. Bezeichnet man die Gesamtheit dieser zufälligen Einflüsse mit  $e(V, t)$ , so stellt sich der einzelne Meßwert in der Form

$$x(V, t) = E(V, t) + e(V, t)$$

dar. Über den "Fehler"  $e(V, t)$  wurde folgendes vorausgesetzt:

1. Es ist  $e(V, t)$  normal verteilt mit dem Erwartungswert 0 und der Varianz  $\sigma^2$ , die nicht von  $V$  und  $t$  abhängt;
2. die zu den verschiedenen Versuchsteilnehmern  $V$  und den verschiedenen Zeiten  $t$  gehörigen "Fehler"  $e(V, t)$  sind voneinander stochastisch unabhängig.

Um bei der statistischen Auswertung die Abhängigkeit der Meßwerte von den beiden Faktoren "Versuchsteilnehmer  $V$ " und "Zeitpunkt  $t$ " berücksichtigen zu können, wurde der statistischen Untersuchung ein lineares statistisches Modell zu Grunde gelegt. Dabei wurde von der Annahme ausgegangen, daß sich der "wahre" Wert  $E(V, t)$  in der Form

$$E(V, t) = a(V) + b(t)$$

darstellen läßt. Hierin bedeutet  $a(V)$  eine Größe, die nur von dem jeweiligen Versuchsteilnehmer  $V$ , nicht jedoch von dem Zeitpunkt  $t$  abhängt,  $b(t)$  dagegen eine Größe, die nur von dem jeweiligen Zeitpunkt  $t$ , nicht jedoch von dem Versuchsteilnehmer  $V$  abhängt. Die Schätzung der Parameter  $a(V)$  und  $b(t)$  wurde nach der Methode der kleinsten Quadrate durchgeführt, wobei es allerdings notwendig war, eine Normierungsvorschrift für die Parameter festzulegen. Für den zum jeweiligen Normalwert der Quaddel gehörigen Parameter  $b(10^{\circ}V)$  wurde der Wert 0 festgesetzt

$$b(10^{\circ}V) = 0.$$

Nach der Methode der kleinsten Quadrate ergeben sich dann folgende Schätzwerte für die Parameter. Ist  $\bar{x}(t)$  das arithmetische Mittel aus allen an den Versuchsteilnehmern einer Versuchsreihe zum Zeitpunkt  $t$  ermittelten Diffusionsgeschwindigkeiten, so ist zunächst

$$b(t) = \bar{x}(t) - \bar{x}(10^{\circ}V).$$

Es ist somit  $b(t)$  die bei allen Versuchsteilnehmern ermittelte Veränderung der Diffusionsgeschwindigkeit der Quaddel gegenüber ihrem Normalwert. Ist weiter  $\bar{v}$  das arithmetische Mittel aus allen an dem Versuchsteilnehmer  $V$  ermittelten Geschwindigkeiten und außerdem  $\bar{x}_G$  das arithmetische Mittel aus allen in der betreffenden Versuchsreihe ermittelten Diffusionsgeschwindigkeiten, so ergibt sich für die Parameter  $a(V)$  der Schätzwert

$$a(V) = \bar{v} - (\bar{x}_G - \bar{x}(10^{\circ}V)).$$

Es ist somit  $a(V)$  im Prinzip das "Reaktionsniveau" des betreffenden Versuchsteilnehmers.

Die Zweckmäßigkeit eines statistischen Modelles ergibt sich immer aus dem Grad

der Übereinstimmung zwischen dem tatsächlich beobachteten und dem theoretisch zu erwartenden Sachverhalt. Grundsätzlich ist es möglich, auf statistische Weise zu prüfen, ob ein Modell zweckmäßig gewählt worden ist. Hierzu ist jedoch stets eine spezielle Versuchsanordnung notwendig, die bei den hier diskutierten Versuchen nicht vorlag. Dennoch läßt sich aus den Ergebnissen der vorliegenden Versuche eindeutig der Schluß ziehen, daß das gewählte statistische Modell sinnvoll ist. Hierauf wird weiter unten nochmals eingegangen. Darüber hinaus konnte bei Versuchen an Ratten bereits gezeigt werden, daß die Auswertung der Versuche mit Hilfe eines linearen statistischen Modelles dem tatsächlichen Sachverhalt durchaus angemessen ist.

## 2. Prüfhypothesen und Tests

Für die Fragestellung, die den Versuchen zu Grunde lag, ist es nur von Interesse zu prüfen, ob zwischen den Diffusionsgeschwindigkeiten, die zu verschiedenen Zeitpunkten eines Versuches gehören, statistisch gesicherte Unterschiede vorliegen. Dies ist gleichbedeutend mit der Untersuchung der Frage, ob die zu verschiedenen Versuchszeiten  $t$  gehörigen Parameter  $b(t)$  voneinander verschieden sind. Dementsprechend war statistisch zu prüfen, ob folgende Prüfhypothese mit den Versuchsergebnissen verträglich ist.

**Prüfhypothese:** Die zu verschiedenen Versuchszeiten  $t$  gehörigen Parameter  $b(t)$  sind untereinander gleich, d. h. es ist für jeden Versuchszeitpunkt

$$b(t) = 0.$$

Auf Grund der vorliegenden Versuchsanordnung - Durchführung der Messungen bei allen Versuchsteilnehmern zu den gleichen Zeitpunkten - kann die Prüfung dieser Hypothese mittels einer Varianz-Analyse durchgeführt werden. Die Schätzung des "Versuchsfehlers"  $\sigma^2$ , d. h. die Schätzung der Varianz des Fehlers  $e(V, t)$  ist die sogenannte Rest-Varianz. Die Abweichung der tatsächlich beobachteten Werte von denjenigen Werten, die auf Grund der Prüfhypothese zu erwarten sind, wird durch die "Varianz zwischen den Zeiten" geliefert. Die Varianz-Analyse gestattet es außerdem noch, eine zweite Hypothese zu prüfen. Diese lautet dahingehend, daß die Parameter  $a(V)$  nicht von den Versuchsteilnehmern abhängen, d. h. daß die Versuchsteilnehmer alle auf dem gleichen "Niveau" reagieren. Die Abweichung der beobachteten Werte von denjenigen Werten, die auf Grund dieser Hypothese zu erwarten wären, wird durch die "Varianz zwischen den Probanden" ausgedrückt.

Trifft die Prüfhypothese zu, so darf die Abweichung zwischen den zu erwartenden Werten und den tatsächlichen Werten nicht größer sein als der Versuchsfehler; d. h. die "Varianz zwischen den Zeiten" darf nicht wesentlich größer sein als die

Restvarianz. Ob dies zutrifft, kann mit Hilfe des Varianz-Quotienten-Tests (F-Test) geprüft werden. Die Überschreitungswahrscheinlichkeit des Varianzquotienten  $F_{\text{emp.}}$  zwischen der "Varianz zwischen den Zeiten" und der Restvarianz darf, wenn die Prüfhypothese zutrifft, in der zugehörigen F-Prüfverteilung nicht kleiner sein als 5 %. Ist seine Überschreitungswahrscheinlichkeit kleiner, so ist die Prüfhypothese zu verwerfen und als Alternativhypothese anzunehmen, daß mindestens für einen Zeitpunkt  $t$  der zugehörige Parameter  $b(t)$  von 0 verschieden ist.

Die Prüfung für die Hypothese, daß die Probanden alle auf dem gleichen "Niveau" reagieren, ist völlig analog der soeben angegebenen Prüfung.

Führt die Varianz-Analyse zu dem Ergebnis, daß die Prüfhypothese hinsichtlich der Parameter  $b(t)$  zu verwerfen ist, so ist noch von Interesse zu prüfen, welcher dieser Parameter tatsächlich von 0 verschieden ist. Hierzu wurde ein von DUNCAN entwickelter Test zur simultanen Prüfung mehrerer Mittelwertsdifferenzen angewandt. In welcher Weise dieser Test durchgeführt wird, soll hier nicht erörtert werden. Wesentlich ist nur, daß für jeden Zeitpunkt  $t$  geprüft wird, mit welcher Irrtumswahrscheinlichkeit behauptet werden kann, der zu diesem Zeitpunkt gehörige Wert  $b(t)$  des Parameters sei gesichert von 0 verschieden. Allerdings gestatten es die Tabellen, die zur Durchführung dieses Tests notwendig sind, nur zu entscheiden, ob diese Irrtumswahrscheinlichkeit größer als 5 % oder kleiner als 5 % bzw. 1 % ist. Eine weitere Differenzierung der Irrtumswahrscheinlichkeiten ist auf Grund der zur Zeit vorliegenden Tabellen noch nicht möglich, es ist insbesondere also nicht möglich zu entscheiden, ob die Irrtumswahrscheinlichkeit etwa kleiner als 0,1 % ist.

### 3. Vergleich zwischen dem Verhalten der Quaddeln am Bauch und am Bein

Es war schließlich noch notwendig zu prüfen, in welcher Weise die Lokalisation der Quaddel einen Einfluß auf die Versuchsergebnisse ausübt. Hierzu verglichen wir das Verhalten entsprechender Quaddeltypen am Bauch und am Bein der jeweiligen Versuchsteilnehmer. Das dieser Prüfung zu Grunde liegende statistische Modell war wiederum ein lineares. Eine eingehende Erörterung, wie sie oben durchgeführt wurde, erübrigt sich hier. Zusätzlich zu den Annahmen, die bereits oben diskutiert wurden, wurde noch vorausgesetzt, daß sich die Diffusionsgeschwindigkeiten am Bauch und am Bein zu allen Zeitpunkten in einer Versuchsreihe um den gleichen Betrag unterscheiden. Ob diese Annahme zutrifft, kann im vorliegenden Fall wiederum mittels einer Varianz-Analyse geprüft werden, d. h. im Prinzip nach der Methode der kleinsten Quadrate. Die Abweichung von der Hypothese wird in diesem Fall durch die Wechselwirkung "Zeiten-Quaddeln" ausgedrückt, die Überschreitungswahrscheinlichkeit des Varianzquotienten  $F_{\text{emp.}}$  dieser Wechselwirkung mit der "Restvarianz" dient wieder als Prüfgröße dafür, ob die

Annahme mit den tatsächlichen Versuchsergebnissen verträglich ist oder nicht.

#### 4. Darstellung der Ergebnisse

Die Ergebnisse der Varianz-Analysen sind in den Tabellen 10 - 14 wiedergegeben. Die mit a) bzw. b) bezeichneten Tabellen beziehen sich hierbei auf die Prüfung des Verhaltens der reinen Farbstoff-Quaddel und der Farbstoff-Hyaluronidase-Quaddel am Bauch bzw. am Bein. In den mit c) gekennzeichneten Tabellen sind die Varianz-Analysen zum Vergleich des Verhaltens der am Bauch bzw. am Bein gesetzten Quaddeln dargestellt. Die in den Tabellen der Varianz-Analysen verwandten Abkürzungen haben folgende Bedeutung:

- n: Zahl der Freiheitsgrade der Varianzkomponente
- SAQ: Summen-Abstands-Quadrat der Varianzkomponente
- MAQ: Mittleres-Abstands-Quadrat der Varianzkomponente
- $F_{\text{emp.}}$ : Varianzquotient zwischen der betreffenden Varianzkomponente und der Restvarianz
- p: Überschreitungswahrscheinlichkeit des Varianzquotienten  $F_{\text{emp.}}$  in der zugehörigen F-Prüfverteilung, sofern diese Überschreitungswahrscheinlichkeit nicht größer als 5 % ist.

In den Tabellen 15 - 19 ist weiter für jeden Zeitpunkt  $t$  die Größe des arithmetischen Mittels  $\bar{x}(t)$  angegeben, außerdem auch noch der Schätzwert des zugehörigen Parameters  $b(t)$  (in der Spalte  $\bar{x}(t) - \bar{x}(10'v)$ ). In den mit "Sicherung" überschriebenen Spalten dieser Tabellen ist außerdem das Ergebnis des DUNCAN-Tests in der Weise wiedergegeben, daß die Irrtumswahrscheinlichkeit angegeben wurde, mit der behauptet werden kann, der zu dem betreffenden Zeitpunkt  $t$  gehörige Parameter  $b(t)$  sei gesichert von 0 verschieden. Nur wenn diese Irrtumswahrscheinlichkeit kleiner als 5 % bzw. kleiner als 1 % ist, kann als statistisch schwach bzw. ausreichend gesichert gelten, daß zu dem betreffenden Zeitpunkt eine Veränderung in der Diffusionsgeschwindigkeit des betreffenden Quaddeltypus eingetreten ist. Die Größe dieser Veränderung ergibt sich aus dem Schätzwert für den Parameter  $b(t)$ . Ist dieser Schätzwert negativ, handelt es sich um eine Verkleinerung der Diffusionsgeschwindigkeit, ist er positiv, um eine Vergrößerung.

In den Tabellen 15 - 19 ist außerdem noch der Schätzwert  $s^2$  für die Varianz angegeben, die zwischen den zum gleichen Zeitpunkt  $t$  gehörigen Meßwerten der verschiedenen Versuchsteilnehmer besteht. Auf die Bedeutung dieser Varianz wird weiter unten eingegangen.

## 5. Ergebnisse der Varianz-Analysen zur Prüfung des Verhaltens der einzelnen Quaddeltypen (Tabellen 15 - 19 a, b)

### Reine Farbstoff-Quaddel:

Nur in der Versuchsreihe 1 (500 I. E. Liquemin, Tab. 16 a) ergibt sich aus den Varianz-Analysen ein Hinweis dafür, daß die reine Farbstoff-Quaddel nicht zeitlich konstant ist. Die in dieser Versuchsreihe vorliegenden Veränderungen können nicht mehr ausschließlich durch Versuchsfehler erklärt werden. Bei allen anderen Versuchsreihen dagegen ergeben sich aus den Varianz-Analysen keine Hinweise dafür, daß die reine Farbstoff-Quaddel eine systematische Änderung während des Versuchs erfährt. Die in diesen Versuchsreihen auftretenden Schwankungen der reinen Farbstoff-Quaddel können ausschließlich durch Versuchsfehler erklärt werden.

### Farbstoff-Hyaluronidase-Quaddel:

Mit Ausnahme der Versuchsreihe 2 (simultan 1000 I. E. Liquemin 10 mg Protaminsulfat, Tab. 17 a und b) ergibt sich aus den Varianz-Analysen für diesen Quaddeltypus, daß während der Versuche eine gesicherte Veränderung in der Diffusionsgeschwindigkeit eintritt. Die Irrtumswahrscheinlichkeit für diese Aussage ist in jedem Fall kleiner als 0,1 %, d. h. das Ergebnis ist statistisch hoch gesichert.

## 6. Ergebnisse des DUNCAN-Tests

Auf das Ergebnis des DUNCAN-Tests braucht im einzelnen nicht eingegangen zu werden, da es für sich selbst spricht. Wesentlich ist nur das Verhalten und die Größe des Schätzwertes  $b(t) = \bar{x}(t) - \bar{x}(10^3 v)$  für die Veränderungen in der Diffusionsgeschwindigkeit des jeweiligen Quaddeltypus. Bei allen Versuchsreihen, mit Ausnahme der Versuchsreihe 2 (Tabelle 17 a und b), sind diese Schätzwerte für die Farbstoff-Hyaluronidase-Quaddel negativ, d. h. es liegt eine Hemmung der Hyaluronidaseaktivität vor. Vergleicht man die Schätzwerte verschiedener Versuchsreihen, so ergibt sich, daß eine Dosis von 1000 I. E. Liquemin keine Änderung in der Hemmung der Hyaluronidaseaktivität am Bauch der Versuchsteilnehmer hervorruft, wohl dagegen in der Hemmung der Hyaluronidaseaktivität am Bein der Versuchsteilnehmer. Bei Gabe von 1000 I. E. Liquemin ist diese Hemmung wesentlich größer als nach Gabe der halben Dosis, insbesondere zu den späteren Zeitpunkten. In den Versuchsreihen, in denen simultan zum Liquemin noch eine weitere Substanz gegeben wurde, ist die Hemmung der Hyaluronidaseaktivität, soweit eine solche überhaupt vorliegt, erheblich kleiner als bei der reinen Substanz. Es darf also mit Recht vermutet werden, daß durch die simultane Gabe von Liquemin und einer der anderen Substanzen eine Blockade des hyaluronidasehemmenden Effektes von Liquemin erreicht wird. Völlig eindeutig ist dies bei der simultanen Gabe von Protaminsulfat, da hier auf Grund der Varianz-Analysen ange-

nommen werden muß, daß sich die Farbstoff-Hyaluronidase-Quaddeln während des gesamten Versuchsablaufes gegenüber ihrem Normalwert nicht verändern.

## 7. Vergleich des Verhaltens der Quaddeln am Bauch und am Bein

Das Ergebnis dieses Vergleiches ist in den Tabellen 10 c) - 14 c) wiedergegeben.

Bei der reinen Farbstoff-Quaddel ist in keiner Versuchsreihe die Wechselwirkung "Zeiten-Quaddeln" gesichert größer als die "Restvarianz", d. h. der Versuchsfehler. Die statistische Prüfung ergibt keine Hinweise dafür, daß sich das Verhalten der reinen Farbstoff-Quaddel an den beiden Körperstellen voneinander unterscheidet. Diese Aussage bezieht sich allerdings nur auf das zeitliche Verhalten der Quaddeln, d. h. auf die Veränderungen, welche die Quaddeln im Verlaufe des Versuchs erfahren. Hinsichtlich der Größe der Quaddeln bestehen jedoch statistisch hoch gesicherte Unterschiede zwischen dem Bauch und dem Bein.

Bei der Farbstoff-Hyaluronidase-Quaddel ergeben sich lediglich in der Versuchsreihe 2 (Liquemin + Protaminsulfat) und der Versuchsreihe 3 (Liquemin + Avil) keine Hinweise dafür, daß die Veränderungen in der Diffusionsgeschwindigkeit dieses Quaddeltypus am Bauch und am Bein voneinander verschieden sind. In den anderen Versuchsreihen dagegen muß auf Grund des statistischen Ergebnisses angenommen werden, daß die Größe der Veränderungen in der Diffusionsgeschwindigkeit der Farbstoff-Hyaluronidase-Quaddel von der Lokalisation dieser Quaddel abhängt.

## 8. Diskussion des Versuchsfehlers

Als Schätzung des Versuchsfehlers wurde, entsprechend der Methode der kleinsten Quadrate, die Restvarianz der Varianz-Analyse gewählt. Dieser Versuchsfehler ist jedoch nicht ausschließlich als experimenteller Fehler zu interpretieren, vielmehr bringt er auch noch zum Ausdruck, in welcher Weise die Reaktion der verschiedenen Versuchsteilnehmer untereinander abweicht. Insofern enthält die Schätzung auch noch eine biologische Komponente.

Es ist bemerkenswert, daß dieser Versuchsfehler durchwegs sehr klein ist, seinen größten Wert nimmt er für die Versuchsreihe 1 (1000 I. E. Liquemin) an, und zwar bei der Farbstoff-Hyaluronidase-Quaddel. Eine nähere Betrachtung der Versuchsergebnisse dieser Versuchsreihe zeigt, daß es sich hierbei möglicherweise um eine unterschiedliche Reaktion der Versuchsteilnehmer auf die Erhöhung der Dosis handelt, d. h. daß die Größe dieses Versuchsfehlers weitgehend biologisch bedingt ist.

Nimmt man an, daß sich bei der reinen Farbstoff-Quaddel keine biologische

Komponente in dem Versuchsfehler ausdrückt, d. h. daß der Versuchsfehler bei der reinen Farbstoff-Quaddel ausschließlich experimentell bedingt ist, so erhält man aus der Gesamtheit der Versuchsreihen folgende Schätzung für den reinen experimentellen Fehler:

$$\sigma^2 = 1,59$$

Für den mittleren Fehler des Mittelwertes aus 5 Messungen ergibt sich hieraus der Wert

$$b_{\bar{x}} = 0,565$$

Diese Schätzung des Versuchsfehlers beruht auf  $n = 440$  Freiheitsgraden.

Es kann also mit Recht behauptet werden, daß der zur Bestimmung der Hyaluronidaseaktivität verwandte Spreading-Test bei entsprechender Handhabung eine außergewöhnliche Genauigkeit besitzt, wie sie bei anderen physiologisch-biologischen Meßmethoden selten erreicht wird.

Abschließend sei noch auf einen anderen Umstand hingewiesen. In allen Varianz-Analysen ergibt sich, daß hoch gesicherte Unterschiede zwischen den Reaktionsniveaus der einzelnen Versuchsteilnehmer bestehen. Berücksichtigt man diese Unterschiede nicht, so muß man als Schätzung des Versuchsfehlers die Varianz zwischen den entsprechenden Werten der verschiedenen Versuchsteilnehmer einer Versuchsreihe nehmen. Diese Varianz ist als  $s^2$  in den Tabellen 15 - 19 angegeben. Vergleicht man diese Varianzen mit der Restvarianz der entsprechenden Versuchsreihe, so zeigt sich, daß durch die Anwendung der mehrfachen Varianz-Analyse eine viel größere Präzision in den statistischen Aussagen möglich wurde. Der außerordentlich starke Unterschied zwischen den Varianzen  $s^2$  und den zugehörigen Restvarianzen kann bereits als ausreichendes Argument für die Anwendung des gewählten statistischen Modelles angesehen werden. Die Tatsache, daß darüber hinaus die Restvarianzen außerordentlich klein sind, bedeutet, daß die Übereinstimmung zwischen dem Modell und dem tatsächlich beobachteten Sachverhalt eine außerordentlich gute ist. Im Prinzip mißt nämlich die Restvarianz gerade die Abweichung, die zwischen den tatsächlich beobachteten Werten und den auf Grund des Modelles zu erwartenden Werten besteht.

Das weitere Ergebnis, daß die Varianz-Analyse liefert, nämlich die Reaktionsniveaus der verschiedenen Versuchsteilnehmer, die sich stark unterscheiden, dürfte ganz allgemein physiologisch interessant sein. Insbesondere kann die Größe dieser Abweichungen in den Reaktionsniveaus von Bedeutung sein, wenn es gelingt, für diese Unterschiede physiologische Gründe zu finden (möglicherweise im Zusammenhang mit rheumatischen Erkrankungen).

## D I S K U S S I O N

Die Versuche zeigen zunächst, daß die am Bauch und Oberschenkel gesetzten Quaddeln in ihrer Flächenausbreitung grundsätzlich gleichartig reagieren. Unterschiedlich ist lediglich die Ausgangslage, was durch unterschiedlichen Gehalt an Gewebshyaluronidase oder durch sonstige unterschiedliche Verhältnisse der örtlichen Permeabilität bedingt sein dürfte. Es sind also sowohl die Versuchsergebnisse in der Haut des Bauches als auch die in der Haut der Oberschenkel gleichermaßen verwertbar.

In den Versuchen der Versuchsreihe 1 wurde prinzipiell die hyaluronidasehemmende Wirkung des Heparins in vivo beim Menschen bestätigt. Die Einzelversuche dieser Untersuchungsreihe lassen ferner die niedrigste Heparindosierung erkennen, die noch eine deutliche Hemmung der Hyaluronidaseaktivität ergibt. Unterhalb der Dosis von 2000 I. E. Heparin/Versuchsperson sinkt das Ausmaß der Hyaluronidasehemmung unter die Maximalwerte ab, um bei 500 I.E./Versuchsperson nur noch schwach erkennbar zu sein. Auch die geringste Heparindosis, die noch eine maximale Hyaluronidasehemmung ergibt, liegt unter den Heparinmengen, die erforderlich sind, um eine Gerinnungsverlängerung des Blutes deutlich werden zu lassen.

Die Versuchsreihe 2 zeigt, daß die hyaluronidasehemmende Wirkung des Heparins durch Protaminsulfat, das bekanntlich Heparin inaktiviert, aufgehoben wird. Damit wird gezeigt, daß die heparinblockierende Wirkung auch für den hyaluronidasehemmenden Effekt des Heparins Gültigkeit hat.

In den Ergebnissen der Versuchsreihe 3 kommt zum Ausdruck, daß eine Antihistaminicum in der Lage ist, die hyaluronidasehemmende Wirkung des Heparins zu reduzieren, jedoch nicht völlig aufzuheben. Da nach den Versuchen von HRISTOFORIS (16) bei der Ratte auch umgekehrt die hyaluronidasehemmende Wirkung des Histamins durch Protaminsulfat reduziert wird und die Wirkung hyaluronidasehemmender Substanzen wie Salicylat, Phenylbutazon, Prednisolon usw. sowohl durch Protaminsulfat (13, 17, 18) als auch durch Avil (19) aufgehoben wird, diskutierte MATHIES (12) bereits, daß Histamin und Heparin im Wirkungsablauf hyaluronidasehemmender Substanzen gemeinsam aus den Mastzellen, in denen sie chemisch durch  $\text{SO}_3\text{H}$ -Gruppen aneinander gebunden sind (20 - 22), freigesetzt und hyaluronidasehemmend wirksam werden.

Die Ergebnisse der Versuchsreihe 4 zeigen durch das Regitin als Adrenolyticum, daß die hyaluronidasehemmende Wirkung des Heparins ebenfalls reduziert wird. Da Adrenolytica wie z. B. Ergotamin nach BIRCHER und SCHALCH (23) auch antihistaminergische Eigenschaften besitzen sollen, kann die Tatsache der reduzierenden Wirkung bezüglich der Hyaluronidasehemmung durch Heparin als anti-

histaminergischer Effekt aufgefaßt werden. Allerdings soll die antihistaminergische Wirkung des Regitins erst in sehr hohen Dosen auftreten und relativ gering sein. Da in den erwähnten Versuchen von MAXEIN (13) und ZIWARI (14) die hyaluronidasehemmende Wirkung des Heparins auch durch Adrenalektomie reduziert wird, muß wohl angenommen werden, daß die hyaluronidasehemmende Wirkung des Heparins zum Teil über das Nebennierenmark läuft. Die reduzierende Wirkung des Regitins würde ebenfalls für diese Annahme sprechen.

Die Versuchsergebnisse klären also die Stellung des Heparins im Wirkungsablauf hyaluronidasehemmender Substanzen nicht vollständig, machen aber zumindest seine Beteiligung wahrscheinlich.

### ZUSAMMENFASSUNG

Es wurde die hyaluronidasehemmende Wirkung des Heparins in vivo am Menschen bestätigt. Sie wird durch Protaminsulfat aufgehoben und durch das Adrenolyticum Regitin sowie durch das Antihistaminicum Avil in ihrem Ausmaß reduziert. Unter Zugrundelegung früherer Arbeiten wird die Bedeutung des Heparins im Wirkungsablauf hyaluronidasehemmender Substanzen auf Grund der Ergebnisse der vorgelegten Arbeit diskutiert.

## T A B E L L E N

| Zeitpunkt | E a u c h             |                                         | B e i n               |                                         |
|-----------|-----------------------|-----------------------------------------|-----------------------|-----------------------------------------|
|           | Farbstoff-<br>Quaddel | Farbstoff-<br>Hyaluronidase-<br>Quaddel | Farbstoff-<br>Quaddel | Farbstoff-<br>Hyaluronidase-<br>Quaddel |
| 10' v     | 80                    | 121                                     | 103                   | 202                                     |
| 0'        | 80                    | 112                                     | 102                   | 181                                     |
| 10'       | 81                    | 107                                     | 103                   | 160                                     |
| 20'       | 80                    | 100                                     | 104                   | 142                                     |
| 30'       | 82                    | 92                                      | 100                   | 123                                     |
| 40'       | 79                    | 87                                      | 103                   | 112                                     |
| 50'       | 82                    | 83                                      | 102                   | 107                                     |
| 60'       | 82                    | 81                                      | 103                   | 105                                     |
| 70'       | 81                    | 80                                      | 103                   | 103                                     |
| 80'       | 80                    | 81                                      | 101                   | 102                                     |
| 90'       | 80                    | 81                                      | 103                   | 103                                     |
| 100'      | 81                    | 78                                      | 103                   | 104                                     |

2 500 I. E. Liquemin

Tabelle 1

| Zeitpunkt | Bauch                 |                                         | Bein                  |                                         |
|-----------|-----------------------|-----------------------------------------|-----------------------|-----------------------------------------|
|           | Farbstoff-<br>Quaddel | Farbstoff-<br>Hyaluronidase-<br>Quaddel | Farbstoff-<br>Quaddel | Farbstoff-<br>Hyaluronidase-<br>Quaddel |
| 10' v     | 70                    | 118                                     | 82                    | 134                                     |
| 0'        | 70                    | 110                                     | 80                    | 126                                     |
| 10'       | 70                    | 103                                     | 83                    | 118                                     |
| 20'       | 71                    | 94                                      | 82                    | 105                                     |
| 30'       | 71                    | 82                                      | 82                    | 94                                      |
| 40'       | 70                    | 79                                      | 82                    | 89                                      |
| 50'       | 72                    | 78                                      | 79                    | 90                                      |
| 60'       | 69                    | 74                                      | 82                    | 86                                      |
| 70'       | 68                    | 73                                      | 82                    | 85                                      |
| 80'       | 65                    | 72                                      | 83                    | 82                                      |
| 90'       | 70                    | 70                                      | 83                    | 82                                      |
| 100'      | 71                    | 70                                      | 83                    | 83                                      |

2 000 I. E. Liquemin

Tabelle 2

| Zeitpunkt | Bauch                 |                                         | Bein                  |                                         |
|-----------|-----------------------|-----------------------------------------|-----------------------|-----------------------------------------|
|           | Farbstoff-<br>Quaddel | Farbstoff-<br>Hyaluronidase-<br>Quaddel | Farbstoff-<br>Quaddel | Farbstoff-<br>Hyaluronidase-<br>Quaddel |
| 10' v     | 86                    | 130                                     | 95                    | 223                                     |
| 0'        | 80                    | 126                                     | 96                    | 215                                     |
| 10'       | 85                    | 122                                     | 96                    | 203                                     |
| 20'       | 86                    | 114                                     | 95                    | 175                                     |
| 30'       | 86                    | 110                                     | 95                    | 170                                     |
| 40'       | 87                    | 105                                     | 95                    | 151                                     |
| 50'       | 86                    | 102                                     | 90                    | 143                                     |
| 60'       | 86                    | 101                                     | 94                    | 138                                     |
| 70'       | 86                    | 99                                      | 95                    | 127                                     |
| 80'       | 86                    | 95                                      | 94                    | 120                                     |
| 90'       | 86                    | 94                                      | 96                    | 115                                     |
| 100'      | 86                    | 94                                      | 95                    | 116                                     |

1 250 I. E. Liquemin

Tabelle 3

| Zeit-<br>punkt | Bauch             |    |     |    |    |                                 |     |     |     |     |
|----------------|-------------------|----|-----|----|----|---------------------------------|-----|-----|-----|-----|
|                | Farbstoff-Quaddel |    |     |    |    | Farbstoff-Hyaluronidase-Quaddel |     |     |     |     |
| 10'v           | 98                | 76 | 122 | 78 | 68 | 158                             | 128 | 154 | 122 | 160 |
| 0'             | 99                | 75 | 122 | 80 | 68 | 154                             | 124 | 154 | 118 | 152 |
| 10'            | 98                | 74 | 122 | 81 | 68 | 150                             | 120 | 150 | 118 | 148 |
| 20'            | 99                | 72 | 125 | 78 | 69 | 139                             | 116 | 145 | 110 | 137 |
| 30'            | 99                | 75 | 122 | 76 | 69 | 134                             | 111 | 142 | 106 | 128 |
| 40'            | 98                | 75 | 120 | 78 | 69 | 131                             | 105 | 138 | 101 | 121 |
| 50'            | 99                | 75 | 123 | 78 | 67 | 126                             | 100 | 134 | 98  | 109 |
| 60'            | 99                | 76 | 123 | 78 | 68 | 118                             | 96  | 134 | 95  | 104 |
| 70'            | 97                | 76 | 122 | 78 | 68 | 115                             | 91  | 128 | 94  | 97  |
| 80'            | 97                | 77 | 122 | 75 | 68 | 114                             | 89  | 127 | 90  | 96  |
| 90'            | 98                | 76 | 123 | 78 | 69 | 114                             | 88  | 127 | 86  | 92  |
| 100'           | 98                | 76 | 122 | 78 | 69 | 114                             | 88  | 128 | 86  | 93  |

1 000 I. E. Liquemin

Tabelle 4a

| Zeit-<br>punkt | Bein              |    |    |     |     |                                 |     |     |     |     |
|----------------|-------------------|----|----|-----|-----|---------------------------------|-----|-----|-----|-----|
|                | Farbstoff-Quaddel |    |    |     |     | Farbstoff-Hyaluronidase-Quaddel |     |     |     |     |
| 10'v           | 125               | 82 | 92 | 118 | 121 | 209                             | 202 | 159 | 238 | 222 |
| 0'             | 124               | 82 | 95 | 118 | 121 | 204                             | 194 | 155 | 230 | 218 |
| 10'            | 125               | 82 | 95 | 117 | 121 | 197                             | 189 | 151 | 226 | 210 |
| 20'            | 124               | 82 | 95 | 118 | 121 | 185                             | 178 | 144 | 207 | 197 |
| 30'            | 125               | 83 | 95 | 117 | 122 | 176                             | 162 | 131 | 194 | 190 |
| 40'            | 126               | 83 | 93 | 120 | 122 | 173                             | 150 | 127 | 182 | 178 |
| 50'            | 126               | 83 | 94 | 121 | 123 | 161                             | 141 | 123 | 178 | 170 |
| 60'            | 126               | 82 | 94 | 120 | 122 | 157                             | 127 | 120 | 167 | 162 |
| 70'            | 127               | 83 | 94 | 118 | 122 | 152                             | 114 | 115 | 159 | 158 |
| 80'            | 125               | 83 | 95 | 119 | 122 | 149                             | 110 | 112 | 150 | 154 |
| 90'            | 126               | 83 | 96 | 118 | 120 | 149                             | 110 | 111 | 146 | 146 |
| 100'           | 124               | 82 | 96 | 118 | 122 | 148                             | 110 | 111 | 148 | 146 |

1 000 I. E. Liquemin

Tabelle 4b

## Bauch

| Zeit-<br>punkt | Farbstoff-Quaddel |    |    |    |    | Farbstoff-Hyaluronidase-Quaddel |     |     |     |     |
|----------------|-------------------|----|----|----|----|---------------------------------|-----|-----|-----|-----|
| 10' v          | 69                | 94 | 70 | 80 | 72 | 161                             | 198 | 170 | 152 | 172 |
| 0'             | 69                | 92 | 70 | 80 | 72 | 161                             | 198 | 174 | 152 | 172 |
| 10'            | 68                | 93 | 70 | 81 | 73 | 159                             | 197 | 169 | 151 | 167 |
| 20'            | 69                | 93 | 73 | 83 | 73 | 156                             | 189 | 161 | 147 | 163 |
| 30'            | 69                | 94 | 77 | 82 | 73 | 144                             | 181 | 153 | 139 | 159 |
| 40'            | 70                | 95 | 70 | 80 | 72 | 140                             | 169 | 145 | 135 | 152 |
| 50'            | 69                | 94 | 70 | 80 | 71 | 132                             | 161 | 138 | 128 | 144 |
| 60'            | 70                | 94 | 70 | 80 | 72 | 125                             | 158 | 133 | 127 | 135 |
| 70'            | 70                | 94 | 68 | 77 | 71 | 125                             | 157 | 133 | 124 | 135 |
| 80'            | 69                | 91 | 69 | 80 | 71 | 120                             | 157 | 130 | 123 | 131 |
| 90'            | 69                | 94 | 70 | 80 | 71 | 120                             | 154 | 130 | 122 | 135 |
| 100'           | 69                | 95 | 70 | 80 | 72 | 120                             | 153 | 130 | 122 | 135 |

500 I. E. Liquemin

Tabelle 5a

## Bein

| Zeit-<br>punkt | Farbstoff-Quaddel |     |    |     |     | Farbstoff-Hyaluronidase-Quaddel |     |     |     |     |
|----------------|-------------------|-----|----|-----|-----|---------------------------------|-----|-----|-----|-----|
| 10' v          | 78                | 131 | 88 | 142 | 120 | 194                             | 255 | 184 | 242 | 220 |
| 0'             | 77                | 131 | 91 | 142 | 120 | 194                             | 254 | 184 | 242 | 220 |
| 10'            | 77                | 131 | 89 | 142 | 120 | 193                             | 254 | 183 | 237 | 219 |
| 20'            | 76                | 130 | 89 | 142 | 123 | 185                             | 246 | 179 | 233 | 211 |
| 30'            | 78                | 129 | 88 | 143 | 120 | 169                             | 230 | 167 | 225 | 207 |
| 40'            | 79                | 130 | 88 | 142 | 120 | 165                             | 222 | 159 | 217 | 200 |
| 50'            | 78                | 130 | 88 | 142 | 120 | 157                             | 210 | 152 | 210 | 192 |
| 60'            | 79                | 131 | 87 | 145 | 118 | 150                             | 207 | 151 | 206 | 183 |
| 70'            | 79                | 130 | 88 | 142 | 117 | 146                             | 206 | 146 | 205 | 180 |
| 80'            | 80                | 130 | 88 | 142 | 119 | 145                             | 204 | 144 | 202 | 179 |
| 90'            | 78                | 131 | 88 | 142 | 119 | 145                             | 202 | 143 | 201 | 179 |
| 100'           | 76                | 131 | 90 | 139 | 120 | 145                             | 202 | 144 | 200 | 179 |

500 I. E. Liquemin

Tabelle 5b

| Zeitpunkt | Bauch                 |                                         | Bein                  |                                         |
|-----------|-----------------------|-----------------------------------------|-----------------------|-----------------------------------------|
|           | Farbstoff-<br>Quaddel | Farbstoff-<br>Hyaluronidase-<br>Quaddel | Farbstoff-<br>Quaddel | Farbstoff-<br>Hyaluronidase-<br>Quaddel |
| 10' v     | 78                    | 115                                     | 89                    | 162                                     |
| 0'        | 78                    | 115                                     | 89                    | 161                                     |
| 10'       | 80                    | 115                                     | 89                    | 164                                     |
| 20'       | 80                    | 117                                     | 90                    | 162                                     |
| 30'       | 78                    | 118                                     | 91                    | 160                                     |
| 40'       | 77                    | 114                                     | 91                    | 160                                     |
| 50'       | 77                    | 113                                     | 92                    | 163                                     |
| 60'       | 78                    | 110                                     | 92                    | 162                                     |
| 70'       | 76                    | 115                                     | 92                    | 161                                     |
| 80'       | 76                    | 115                                     | 92                    | 161                                     |
| 90'       | 77                    | 116                                     | 91                    | 162                                     |
| 100'      | 78                    | 116                                     | 93                    | 160                                     |

250 I. E. Liquemin

Tabelle 6

| Bauch |                   |    |    |    |    |                                 |     |     |     |     |
|-------|-------------------|----|----|----|----|---------------------------------|-----|-----|-----|-----|
| Zeit- | Farbstoff-Quaddel |    |    |    |    | Farbstoff-Hyaluronidase-Quaddel |     |     |     |     |
| punkt |                   |    |    |    |    |                                 |     |     |     |     |
| 10' v | 95                | 70 | 76 | 82 | 90 | 130                             | 113 | 102 | 120 | 136 |
| 0'    | 95                | 69 | 76 | 80 | 90 | 130                             | 112 | 100 | 119 | 137 |
| 10'   | 95                | 68 | 76 | 81 | 91 | 129                             | 110 | 100 | 118 | 138 |
| 20'   | 93                | 69 | 75 | 80 | 90 | 128                             | 110 | 101 | 120 | 134 |
| 30'   | 95                | 70 | 72 | 81 | 91 | 129                             | 110 | 100 | 120 | 135 |
| 40'   | 95                | 72 | 76 | 81 | 92 | 130                             | 110 | 100 | 120 | 133 |
| 50'   | 95                | 69 | 76 | 83 | 90 | 130                             | 109 | 100 | 120 | 136 |
| 60'   | 94                | 68 | 79 | 82 | 94 | 132                             | 109 | 103 | 121 | 137 |
| 70'   | 94                | 67 | 77 | 82 | 90 | 127                             | 112 | 104 | 122 | 136 |
| 80'   | 94                | 70 | 76 | 82 | 90 | 130                             | 112 | 102 | 120 | 137 |
| 90'   | 95                | 70 | 76 | 83 | 90 | 130                             | 112 | 102 | 120 | 137 |
| 100'  | 96                | 71 | 76 | 83 | 90 | 130                             | 113 | 102 | 120 | 138 |

1 000 I. E. Liquemin + 10 mg Protaminsulfat

Tabelle 7 a

| Bein  |                   |     |    |    |     |                                 |     |     |     |     |
|-------|-------------------|-----|----|----|-----|---------------------------------|-----|-----|-----|-----|
| Zeit- | Farbstoff-Quaddel |     |    |    |     | Farbstoff-Hyaluronidase-Quaddel |     |     |     |     |
| punkt |                   |     |    |    |     |                                 |     |     |     |     |
| 10' v | 120               | 98  | 90 | 96 | 125 | 210                             | 192 | 180 | 172 | 217 |
| 0'    | 120               | 97  | 90 | 95 | 124 | 210                             | 192 | 176 | 172 | 218 |
| 10'   | 118               | 97  | 90 | 95 | 125 | 208                             | 193 | 176 | 172 | 218 |
| 20'   | 120               | 98  | 90 | 95 | 125 | 209                             | 195 | 176 | 168 | 216 |
| 30'   | 122               | 98  | 93 | 92 | 125 | 211                             | 190 | 179 | 172 | 215 |
| 40'   | 121               | 93  | 93 | 93 | 127 | 212                             | 190 | 180 | 169 | 210 |
| 50'   | 120               | 97  | 94 | 96 | 128 | 207                             | 191 | 181 | 172 | 216 |
| 60'   | 119               | 98  | 90 | 96 | 125 | 210                             | 192 | 181 | 170 | 217 |
| 70'   | 119               | 100 | 90 | 96 | 120 | 210                             | 188 | 181 | 171 | 217 |
| 80'   | 120               | 98  | 90 | 96 | 125 | 209                             | 188 | 180 | 172 | 217 |
| 90'   | 120               | 98  | 94 | 96 | 125 | 205                             | 189 | 178 | 172 | 220 |
| 100'  | 120               | 100 | 90 | 96 | 125 | 205                             | 191 | 180 | 172 | 218 |

1 000 I. E. Liquemin + 10 mg Protaminsulfat

Tabelle 7 b

| Bauch          |                   |     |    |    |    |                                 |     |     |     |     |
|----------------|-------------------|-----|----|----|----|---------------------------------|-----|-----|-----|-----|
| Zeit-<br>punkt | Farbstoff-Quaddel |     |    |    |    | Farbstoff-Hyaluronidase-Quaddel |     |     |     |     |
| 10' v          | 70                | 106 | 76 | 85 | 66 | 130                             | 158 | 124 | 145 | 110 |
| 0'             | 70                | 105 | 76 | 85 | 67 | 130                             | 158 | 124 | 145 | 110 |
| 10'            | 71                | 105 | 76 | 85 | 68 | 129                             | 155 | 121 | 145 | 107 |
| 20'            | 72                | 104 | 76 | 86 | 68 | 126                             | 154 | 120 | 141 | 106 |
| 30'            | 70                | 107 | 77 | 84 | 68 | 126                             | 152 | 116 | 138 | 106 |
| 40'            | 69                | 106 | 77 | 87 | 66 | 124                             | 150 | 115 | 137 | 106 |
| 50'            | 68                | 106 | 76 | 85 | 65 | 122                             | 150 | 114 | 134 | 105 |
| 60'            | 72                | 106 | 75 | 85 | 66 | 117                             | 149 | 114 | 135 | 103 |
| 70'            | 70                | 106 | 76 | 85 | 66 | 115                             | 146 | 112 | 133 | 102 |
| 80'            | 70                | 105 | 76 | 84 | 66 | 114                             | 146 | 113 | 134 | 101 |
| 90'            | 72                | 105 | 75 | 83 | 65 | 114                             | 146 | 112 | 133 | 102 |
| 100'           | 70                | 105 | 76 | 82 | 66 | 115                             | 146 | 112 | 133 | 103 |

1 000 I. E. Liquemin + 50 mg Avil

Tabelle 8 a

| Bein           |                   |     |     |     |    |                                 |     |     |     |     |
|----------------|-------------------|-----|-----|-----|----|---------------------------------|-----|-----|-----|-----|
| Zeit-<br>punkt | Farbstoff-Quaddel |     |     |     |    | Farbstoff-Hyaluronidase-Quaddel |     |     |     |     |
| 10' v          | 110               | 141 | 110 | 116 | 90 | 162                             | 233 | 182 | 196 | 154 |
| 0'             | 110               | 142 | 109 | 116 | 92 | 162                             | 233 | 186 | 196 | 152 |
| 10'            | 109               | 142 | 107 | 116 | 91 | 166                             | 225 | 178 | 196 | 150 |
| 20'            | 109               | 142 | 107 | 116 | 90 | 158                             | 225 | 175 | 192 | 150 |
| 30'            | 108               | 141 | 108 | 118 | 90 | 158                             | 224 | 174 | 188 | 147 |
| 40'            | 112               | 140 | 110 | 118 | 90 | 157                             | 222 | 174 | 187 | 146 |
| 50'            | 110               | 139 | 110 | 120 | 92 | 154                             | 221 | 168 | 185 | 142 |
| 60'            | 110               | 142 | 110 | 116 | 89 | 153                             | 217 | 167 | 182 | 144 |
| 70'            | 110               | 141 | 110 | 116 | 88 | 151                             | 215 | 166 | 182 | 142 |
| 80'            | 110               | 141 | 108 | 120 | 90 | 150                             | 213 | 166 | 180 | 142 |
| 90'            | 113               | 142 | 110 | 116 | 90 | 150                             | 212 | 167 | 180 | 142 |
| 100'           | 110               | 141 | 110 | 116 | 92 | 152                             | 212 | 167 | 182 | 142 |

1 000 I. E. Liquemin + 50 mg Avil

Tabelle 8 b

| Zeit-<br>punkt | Bauch             |     |    |     |    |                                 |     |     |     |     |
|----------------|-------------------|-----|----|-----|----|---------------------------------|-----|-----|-----|-----|
|                | Farbstoff-Quaddel |     |    |     |    | Farbstoff-Hyaluronidase-Quaddel |     |     |     |     |
| 10' v          | 79                | 110 | 89 | 100 | 75 | 132                             | 156 | 117 | 160 | 124 |
| 0'             | 79                | 111 | 89 | 99  | 75 | 132                             | 155 | 117 | 162 | 122 |
| 10'            | 79                | 112 | 90 | 99  | 75 | 127                             | 152 | 114 | 156 | 122 |
| 20'            | 76                | 112 | 90 | 98  | 76 | 126                             | 151 | 113 | 156 | 121 |
| 30'            | 75                | 112 | 91 | 98  | 76 | 124                             | 148 | 110 | 153 | 118 |
| 40'            | 79                | 110 | 91 | 98  | 78 | 124                             | 149 | 109 | 152 | 113 |
| 50'            | 79                | 110 | 87 | 100 | 73 | 121                             | 145 | 107 | 148 | 113 |
| 60'            | 77                | 110 | 89 | 100 | 73 | 120                             | 144 | 105 | 145 | 111 |
| 70'            | 80                | 109 | 89 | 98  | 75 | 121                             | 146 | 105 | 145 | 112 |
| 80'            | 81                | 107 | 89 | 98  | 74 | 121                             | 146 | 104 | 145 | 112 |
| 90'            | 79                | 112 | 89 | 98  | 75 | 120                             | 145 | 105 | 147 | 113 |
| 100'           | 79                | 110 | 90 | 100 | 75 | 122                             | 145 | 105 | 147 | 112 |

1 000 I. E. Liquemin + 10 mg Regitin

Tabelle 9 a

| Zeit-<br>punkt | Bein              |     |     |     |     |                                 |     |     |     |     |
|----------------|-------------------|-----|-----|-----|-----|---------------------------------|-----|-----|-----|-----|
|                | Farbstoff-Quaddel |     |     |     |     | Farbstoff-Hyaluronidase-Quaddel |     |     |     |     |
| 10' v          | 120               | 139 | 126 | 140 | 112 | 200                             | 242 | 169 | 216 | 180 |
| 0'             | 119               | 139 | 124 | 141 | 110 | 201                             | 240 | 169 | 216 | 180 |
| 10'            | 119               | 139 | 124 | 141 | 111 | 193                             | 236 | 164 | 212 | 178 |
| 20'            | 120               | 117 | 125 | 140 | 111 | 192                             | 232 | 162 | 209 | 175 |
| 30'            | 121               | 136 | 126 | 139 | 111 | 188                             | 227 | 158 | 206 | 172 |
| 40'            | 123               | 140 | 128 | 138 | 113 | 186                             | 226 | 156 | 205 | 169 |
| 50'            | 124               | 141 | 127 | 140 | 112 | 186                             | 220 | 152 | 202 | 165 |
| 60'            | 120               | 138 | 127 | 140 | 112 | 180                             | 219 | 150 | 198 | 164 |
| 70'            | 120               | 140 | 127 | 139 | 112 | 179                             | 220 | 150 | 199 | 165 |
| 80'            | 124               | 139 | 126 | 140 | 113 | 180                             | 221 | 151 | 199 | 164 |
| 90'            | 118               | 139 | 126 | 139 | 114 | 181                             | 220 | 149 | 198 | 166 |
| 100'           | 120               | 139 | 124 | 140 | 110 | 180                             | 220 | 149 | 197 | 166 |

1 000 I. E. Liquemin + 10 mg Regitin

Tabelle 9 b

Bauch  
Farbstoff-Quaddel

| Varianzkomponente  | n  | SAQ    | MAQ      | F <sub>emp.</sub> | p     |
|--------------------|----|--------|----------|-------------------|-------|
| Zwischen Probanden | 4  | 23.187 | 5.796.75 | 100.00            | 0.1 % |
| Zwischen Zeiten    | 11 | 6      | 0.54     |                   |       |
| Restvarianz        | 44 | 63     | 1.43     |                   |       |
| Gesamtvarianz      | 59 | 23.256 | 394.17   |                   |       |

Farbstoff-Hyaluronidase-Quaddel

| Varianzkomponente  | n  | SAQ    | MAQ      | F <sub>emp.</sub> | p     |
|--------------------|----|--------|----------|-------------------|-------|
| Zwischen Probanden | 4  | 12.074 | 3.018.50 | 93.53             | 0.1 % |
| Zwischen Zeiten    | 11 | 13.721 | 1.247.36 | 38.65             | 0.1 % |
| Restvarianz        | 44 | 1.420  | 32.27    |                   |       |
| Gesamtvarianz      | 59 | 27.215 | 461.27   |                   |       |

1 000 I. E. Liquemin  
Tabelle 10 a

Bein  
Farbstoff-Quaddel

| Varianzkomponente  | n  | SAQ    | MAQ      | F <sub>emp.</sub> | p     |
|--------------------|----|--------|----------|-------------------|-------|
| Zwischen Probanden | 4  | 17.145 | 4.286.25 | 100.00            | 0.1 % |
| Zwischen Zeiten    | 11 | 13     | 1.18     | 1.40              |       |
| Restvarianz        | 44 | 37     | 0.84     |                   |       |
| Gesamtvarianz      | 59 | 17.195 | 291.44   |                   |       |

Farbstoff-Hyaluronidase-Quaddel

| Varianzkomponente  | n  | SAQ    | MAQ      | F <sub>emp.</sub> | p     |
|--------------------|----|--------|----------|-------------------|-------|
| Zwischen Probanden | 4  | 25.614 | 6.403.50 | 100.00            | 0.1 % |
| Zwischen Zeiten    | 11 | 40.952 | 3.722.90 | 63.35             | 0.1 % |
| Restvarianz        | 44 | 2.586  | 58.77    |                   |       |
| Gesamtvarianz      | 59 | 69.152 | 1.172.07 |                   |       |

1 000 I. E. Liquemin  
Tabelle 10 b

## Vergleich Bauch - Bein

## Farbstoff-Quaddel

| Varianzkomponente    | n   | SAQ    | MAQ       | F <sub>emp.</sub> | P     |
|----------------------|-----|--------|-----------|-------------------|-------|
| Zwischen Probanden   | 4   | 16.139 | 4.034.75  | 100.00            | 0.1 % |
| Zwischen Zeiten      | 11  | 5      | 0.45      |                   |       |
| Zwischen Quaddeltyp. | 1   | 12.080 | 12.080.00 | 100.00            | 0.1 % |
| Probanden Zeiten     | 44  | 58     | 1.32      | 1.32              |       |
| Probanden Quaddeln   | 4   | 24.192 | 6.048.00  | 100.00            | 0.1 % |
| Zeiten Quaddeln      | 11  | 14     | 1.27      | 1.27              |       |
| Restvarianz          | 44  | 44     | 1.00      |                   |       |
| Gesamtvarianz        | 119 | 52.532 | 441.44    |                   |       |

## Farbstoff-Hyaluronidase-Quaddel

| Varianzkomponente    | n   | SAQ     | MAQ       | F <sub>emp.</sub> | P     |
|----------------------|-----|---------|-----------|-------------------|-------|
| Zwischen Probanden   | 4   | 10.335  | 2.583.75  | 67.71             | 0.1 % |
| Zwischen Zeiten      | 11  | 51.028  | 4.638.91  | 100.00            | 0.1 % |
| Zwischen Quaddeltyp. | 1   | 57.948  | 57.948.00 | 100.00            | 0.1 % |
| Probanden Zeiten     | 44  | 2.326   | 52.86     | 1.38              |       |
| Probanden Quaddeln   | 4   | 27.353  | 6.838.25  | 100.00            | 0.1 % |
| Zeiten Quaddeln      | 11  | 3.645   | 331.36    | 8.68              | 0.1 % |
| Restvarianz          | 44  | 1.679   | 38.16     |                   |       |
| Gesamtvarianz        | 119 | 154.314 | 1.296.75  |                   |       |

1 000 I. E. Liquemin

Tabelle 10 c

Bauch  
Farbstoff-Quaddel

| Varianzkomponente  | n  | SAQ   | MAQ      | F <sub>emp.</sub> | p     |
|--------------------|----|-------|----------|-------------------|-------|
| Zwischen Probanden | 4  | 4.967 | 1.241.75 | 100.00            | 0.1 % |
| Zwischen Zeiten    | 11 | 39    | 3.54     | 2.33              | 5 %   |
| Restvarianz        | 44 | 67    | 1.52     |                   |       |
| Gesamtvarianz      | 59 | 5.073 | 85.98    |                   |       |

Farbstoff-Hyaluronidase-Quaddel

| Varianzkomponente  | n  | SAQ    | MAQ      | F <sub>emp.</sub> | p     |
|--------------------|----|--------|----------|-------------------|-------|
| Zwischen Probanden | 4  | 10.367 | 2.591.75 | 100.00            | 0.1 % |
| Zwischen Zeiten    | 11 | 14.487 | 1.317.00 | 100.00            | 0.1 % |
| Restvarianz        | 44 | 356    | 8.09     |                   |       |
| Gesamtvarianz      | 59 | 25.210 | 427.29   |                   |       |

500 I. E. Liquemin  
Tabelle 11 a

Bein  
Farbstoff-Quaddel

| Varianzkomponente  | n  | SAQ    | MAQ      | F <sub>emp.</sub> | p     |
|--------------------|----|--------|----------|-------------------|-------|
| Zwischen Probanden | 4  | 36.197 | 9.049.25 | 100.00            | 0.1 % |
| Zwischen Zeiten    | 11 | 5      | 0.45     |                   |       |
| Restvarianz        | 44 | 72     | 1.63     |                   |       |
| Gesamtvarianz      | 59 | 36.274 | 614.81   |                   |       |

Farbstoff-Hyaluronidase-Quaddel

| Varianzkomponente  | n  | SAQ    | MAQ       | F <sub>emp.</sub> | p     |
|--------------------|----|--------|-----------|-------------------|-------|
| Zwischen Probanden | 4  | 40.705 | 10.176.25 | 100.00            | 0.1 % |
| Zwischen Zeiten    | 11 | 19.352 | 1.759.27  | 100.00            | 0.1 % |
| Restvarianz        | 44 | 408    | 9.27      |                   |       |
| Gesamtvarianz      | 59 | 60.465 | 1.024.83  |                   |       |

500 I. E. Liquemin  
Tabelle 11 b

## Vergleich Bauch - Bein

## Farbstoff-Quaddel

| Varianzkomponente    | n   | SAQ    | MAQ       | F <sub>emp.</sub> | p     |
|----------------------|-----|--------|-----------|-------------------|-------|
| Zwischen Probanden   | 4   | 29.967 | 7.491.75  | 100.00            | 0.1 % |
| Zwischen Zeiten      | 11  | 24     | 2.18      | 1.65              |       |
| Zwischen Quaddeltyp. | 1   | 35.949 | 35.949.00 | 100.00            | 0.1 % |
| Probanden Zeiten     | 44  | 81     | 1.84      | 1.39              |       |
| Probanden Quaddeln   | 4   | 11.198 | 2.799.50  | 100.00            | 0.1 % |
| Zeiten Quaddeln      | 11  | 20     | 1.81      | 1.37              |       |
| Restvarianz          | 44  | 58     | 1.32      |                   |       |
| Gesamtvarianz        | 119 | 77.297 | 648.71    |                   |       |

## Farbstoff-Hyaluronidase-Quaddel

| Varianzkomponente    | n   | SAQ     | MAQ       | F <sub>emp.</sub> | p     |
|----------------------|-----|---------|-----------|-------------------|-------|
| Zwischen Probanden   | 4   | 34.403  | 8.600.75  | 100.00            | 0.1 % |
| Zwischen Zeiten      | 11  | 33.651  | 3.059.18  | 100.00            | 0.1 % |
| Zwischen Quaddeltyp. | 1   | 59.942  | 59.942.00 | 100.00            | 0.1 % |
| Probanden Zeiten     | 44  | 615     | 13.98     | 4.16              | 0.1 % |
| Probanden Quaddeln   | 4   | 16.670  | 4.167.50  | 100.00            | 0.1 % |
| Zeiten Quaddeln      | 11  | 188     | 17.09     | 5.09              | 0.1 % |
| Restvarianz          | 44  | 148     | 3.36      |                   |       |
| Gesamtvarianz        | 119 | 145.617 | 1.223.67  |                   |       |

500 I. E. Liquemin

Tabelle 11c

Bauch  
Farbstoff-Quaddel

| Varianzkomponente  | n  | SAQ   | MAQ      | F <sub>emp.</sub> | p     |
|--------------------|----|-------|----------|-------------------|-------|
| Zwischen Probanden | 4  | 5.135 | 1.283.75 | 100.00            | 0.1 % |
| Zwischen Zeiten    | 11 | 21    | 1.91     | 1.34              |       |
| Restvarianz        | 44 | 63    | 1.43     |                   |       |
| Gesamtvarianz      | 59 | 5.219 | 88.46    |                   |       |

Farbstoff-Hyaluronidase-Quaddel

| Varianzkomponente  | n  | SAQ   | MAQ      | F <sub>emp.</sub> | p     |
|--------------------|----|-------|----------|-------------------|-------|
| Zwischen Probanden | 4  | 9.383 | 2.345.75 | 100.00            | 0.1 % |
| Zwischen Zeiten    | 11 | 32    | 2.91     | 1.97              |       |
| Restvarianz        | 44 | 65    | 1.48     |                   |       |
| Gesamtvarianz      | 59 | 9.480 | 160.68   |                   |       |

1 000 I. E. Liquemin + 10 mg Protaminsulfat  
Tabelle 12 a

Bein  
Farbstoff-Quaddel

| Varianzkomponente  | n  | SAQ    | MAQ      | F <sub>emp.</sub> | p     |
|--------------------|----|--------|----------|-------------------|-------|
| Zwischen Probanden | 4  | 11.497 | 2.874.25 | 100.00            | 0.1 % |
| Zwischen Zeiten    | 11 | 21     | 1.91     |                   |       |
| Restvarianz        | 44 | 117    | 2.66     |                   |       |
| Gesamtvarianz      | 59 | 11.635 | 197.20   |                   |       |

Farbstoff-Hyaluronidase-Quaddel

| Varianzkomponente  | n  | SAQ    | MAQ      | F <sub>emp.</sub> | p     |
|--------------------|----|--------|----------|-------------------|-------|
| Zwischen Probanden | 4  | 17.801 | 4.450.25 | 100.00            | 0.1 % |
| Zwischen Zeiten    | 11 | 16     | 1.45     |                   |       |
| Restvarianz        | 44 | 216    | 4.91     |                   |       |
| Gesamtvarianz      | 59 | 18.033 | 305.64   |                   |       |

1 000 I. E. Liquemin + 10 mg Protaminsulfat  
Tabelle 12 b

## Vergleich Bauch - Bein

## Farbstoff-Quaddel

| Varianzkomponente    | n   | SAQ    | MAQ       | F <sub>emp.</sub> | P     |
|----------------------|-----|--------|-----------|-------------------|-------|
| Zwischen Probanden   | 4   | 14.792 | 3.698.00  | 100.00            | 0.1 % |
| Zwischen Zeiten      | 11  | 27     | 2.45      | 1.03              |       |
| Zwischen Quaddeltyp. | 1   | 16.286 | 16.286.00 | 100.00            | 0.1 % |
| Probanden Zeiten     | 44  | 75     | 1.70      |                   |       |
| Probanden Quaddeln   | 4   | 1.840  | 460.00    | 100.00            | 0.1 % |
| Zeiten Quaddeln      | 11  | 15     | 1.36      |                   |       |
| Restvarianz          | 44  | 105    | 2.38      |                   |       |
| Gesamtvarianz        | 119 | 33.140 | 278.49    |                   |       |

## Farbstoff-Hyaluronidase-Quaddel

| Varianzkomponente    | n   | SAQ     | MAQ        | F <sub>emp.</sub> | P     |
|----------------------|-----|---------|------------|-------------------|-------|
| Zwischen Probanden   | 4   | 23.356  | 5.839.00   | 100.00            | 0.1 % |
| Zwischen Zeiten      | 11  | 34      | 3.09       | 1.15              |       |
| Zwischen Quaddeltyp. | 1   | 162.877 | 162.877.00 | 100.00            | 0.1 % |
| Probanden Zeiten     | 44  | 161     | 3.66       | 1.36              |       |
| Probanden Quaddeln   | 4   | 3.828   | 957.00     | 100.00            | 0.1 % |
| Zeiten Quaddeln      | 11  | 14      | 1.27       |                   |       |
| Restvarianz          | 44  | 119     | 2.70       |                   |       |
| Gesamtvarianz        | 119 | 190.389 | 1.599.91   |                   |       |

1 000 I. E. Liquemin + 10 mg Protaminsulfat

Tabelle 12 c

Bauch  
Farbstoff-Quaddel

| Varianzkomponente  | n  | SAQ    | MAQ      | F <sub>emp.</sub> | p     |
|--------------------|----|--------|----------|-------------------|-------|
| Zwischen Probanden | 4  | 11.571 | 2.892.75 | 100.00            | 0.1 % |
| Zwischen Zeiten    | 11 | 13     | 1.18     | 1.10              |       |
| Restvarianz        | 44 | 47     | 1.07     |                   |       |
| Gesamtvarianz      | 59 | 11.631 | 197.13   |                   |       |

Farbstoff-Hyaluronidase-Quaddel

| Varianzkomponente  | n  | SAQ    | MAQ      | F <sub>emp.</sub> | p     |
|--------------------|----|--------|----------|-------------------|-------|
| Zwischen Probanden | 4  | 15.609 | 3.902.25 | 100.00            | 0.1 % |
| Zwischen Zeiten    | 11 | 1.177  | 107.00   | 39.19             | 0.1 % |
| Restvarianz        | 44 | 120    | 2.73     |                   |       |
| Gesamtvarianz      | 59 | 16.906 | 286.54   |                   |       |

1 000 I. E. Liquemin + 50 mg Avil  
Tabelle 13 a

Bein  
Farbstoff-Quaddel

| Varianzkomponente  | n  | SAQ    | MAQ      | F <sub>emp.</sub> | p     |
|--------------------|----|--------|----------|-------------------|-------|
| Zwischen Probanden | 4  | 16.147 | 4.036.75 | 100.00            | 0.1 % |
| Zwischen Zeiten    | 11 | 14     | 1.27     |                   |       |
| Restvarianz        | 44 | 76     | 1.73     |                   |       |
| Gesamtvarianz      | 59 | 16.237 | 275.20   |                   |       |

Farbstoff-Hyaluronidase-Quaddel

| Varianzkomponente  | n  | SAQ    | MAQ       | F <sub>emp.</sub> | p     |
|--------------------|----|--------|-----------|-------------------|-------|
| Zwischen Probanden | 4  | 41.424 | 10.356.00 | 100.00            | 0.1 % |
| Zwischen Zeiten    | 11 | 1.913  | 173.90    | 44.02             | 0.1 % |
| Restvarianz        | 44 | 174    | 3.95      |                   |       |
| Gesamtvarianz      | 59 | 43.511 | 737.47    |                   |       |

1 000 I. E. Liquemin + 50 mg Avil  
Tabelle 13 b

## Vergleich Bauch - Bein

## Farbstoff-Quaddel

| Varianzkomponente    | n   | SAQ    | MAQ       | F <sub>emp.</sub> | P     |
|----------------------|-----|--------|-----------|-------------------|-------|
| Zwischen Probanden   | 4   | 26.904 | 6.726.00  | 100.00            | 0.1 % |
| Zwischen Zeiten      | 11  | 4      | 0.36      |                   |       |
| Zwischen Quaddeltyp. | 1   | 32.571 | 32.571.00 | 100.00            | 0.1 % |
| Probanden Zeiten     | 44  | 68     | 1.55      | 1.24              |       |
| Probanden Quaddeln   | 4   | 814    | 203.50    | 100.00            | 0.1 % |
| Zeiten Quaddeln      | 11  | 23     | 2.09      | 1.67              |       |
| Restvarianz          | 44  | 55     | 1.25      |                   |       |
| Gesamtvarianz        | 119 | 60.439 | 507.89    |                   |       |

## Farbstoff-Hyaluronidase-Quaddel

| Varianzkomponente    | n   | SAQ     | MAQ       | F <sub>emp.</sub> | P     |
|----------------------|-----|---------|-----------|-------------------|-------|
| Zwischen Probanden   | 4   | 52.395  | 13.098.75 | 100.00            | 0.1 % |
| Zwischen Zeiten      | 11  | 3.042   | 276.54    | 100.00            | 0.1 % |
| Zwischen Quaddeltyp. | 1   | 75.551  | 75.551.00 | 100.00            | 0.1 % |
| Probanden Zeiten     | 44  | 179     | 4.07      | 1.57              |       |
| Probanden Quaddeln   | 4   | 4.638   | 1.159.50  | 100.00            | 0.1 % |
| Zeiten Quaddeln      | 11  | 49      | 4.45      | 1.72              |       |
| Restvarianz          | 44  | 114     | 2.59      |                   |       |
| Gesamtvarianz        | 119 | 135.968 | 1.142.58  |                   |       |

1 000 I. E. Liquemin + 50 mg Avil

Tabelle 13 c

Bauch  
Farbstoff-Quaddel

| Varianzkomponente  | n  | SAQ    | MAQ      | F <sub>emp.</sub> | p     |
|--------------------|----|--------|----------|-------------------|-------|
| Zwischen Probanden | 4  | 10.218 | 2.554.50 | 100.00            | 0.1 % |
| Zwischen Zeiten    | 11 | 12     | 1.09     |                   |       |
| Restvarianz        | 44 | 87     | 1.98     |                   |       |
| Gesamtvarianz      | 59 | 10.317 | 174.86   |                   |       |

Farbstoff-Hyaluronidase-Quaddel

| Varianzkomponente  | n  | SAQ    | MAQ      | F <sub>emp.</sub> | p     |
|--------------------|----|--------|----------|-------------------|-------|
| Zwischen Probanden | 4  | 17.466 | 4.366.50 | 100.00            | 0.1 % |
| Zwischen Zeiten    | 11 | 1.255  | 114.09   | 57.00             | 0.1 % |
| Restvarianz        | 44 | 68     | 1.54     |                   |       |
| Gesamtvarianz      | 59 | 18.789 | 318.45   |                   |       |

1 000 I. E. Liquemin + 10 mg Regitin  
Tabelle 14 a

Bein  
Farbstoff-Quaddel

| Varianzkomponente  | n  | SAQ   | MAQ      | F <sub>emp.</sub> | p     |
|--------------------|----|-------|----------|-------------------|-------|
| Zwischen Probanden | 4  | 6.911 | 1.727.75 | 100.00            | 0.1 % |
| Zwischen Zeiten    | 11 | 35    | 3.18     | 1.50              |       |
| Restvarianz        | 44 | 72    | 1.63     |                   |       |
| Gesamtvarianz      | 59 | 7.018 | 118.95   |                   |       |

Farbstoff-Hyaluronidase-Quaddel

| Varianzkomponente  | n  | SAQ    | MAQ      | F <sub>emp.</sub> | p     |
|--------------------|----|--------|----------|-------------------|-------|
| Zwischen Probanden | 4  | 37.059 | 9.264.75 | 100.00            | 0.1 % |
| Zwischen Zeiten    | 11 | 3.040  | 276.36   | 100.00            |       |
| Restvarianz        | 44 | 79     | 1.79     |                   |       |
| Gesamtvarianz      | 59 | 40.178 | 680.98   |                   |       |

1 000 I. E. Liquemin + 10 mg Regitin  
Tabelle 14 b

## Vergleich Bauch - Bein

## Farbstoff-Quaddel

| Varianzkomponente    | n   | SAQ    | MAQ       | F <sub>emp.</sub> | P     |
|----------------------|-----|--------|-----------|-------------------|-------|
| Zwischen Probanden   | 4   | 16.433 | 4.108.25  | 100.00            | 0.1 % |
| Zwischen Zeiten      | 11  | 16     | 1.45      |                   |       |
| Zwischen Quaddeltyp. | 1   | 40.922 | 40.922.00 | 100.00            | 0.1 % |
| Probanden Zeiten     | 44  | 86     | 1.95      | 1.19              |       |
| Probanden Quaddeln   | 4   | 696    | 174.00    | 100.00            | 0.1 % |
| Zeiten Quaddeln      | 11  | 31     | 2.82      | 1.72              |       |
| Restvarianz          | 44  | 72     | 1.64      |                   |       |
| Gesamtvarianz        | 119 | 58.256 | 489.54    |                   |       |

## Farbstoff-Hyaluronidase-Quaddel

| Varianzkomponente    | n   | SAQ     | MAQ        | F <sub>emp.</sub> | P |
|----------------------|-----|---------|------------|-------------------|---|
| Zwischen Probanden   | 4   | 51.031  | 12.757.75  |                   |   |
| Zwischen Zeiten      | 11  | 4.096   | 372.36     |                   |   |
| Zwischen Quaddeltyp. | 1   | 105.435 | 105.435.00 |                   |   |
| Probanden Zeiten     | 44  | 71      | 1.61       |                   |   |
| Probanden Quaddeln   | 4   | 3.495   | 873.75     |                   |   |
| Zeiten Quaddeln      | 11  | 200     | 18.18      |                   |   |
| Restvarianz          | 44  | 74      | 1.68       |                   |   |
| Gesamtvarianz        | 119 | 164.402 | 1.381.53   |                   |   |

1 000 I. E. Liquemin + 10 mg Regitin

Tabelle 14 c

## B a u c h

| Farbstoff-Quaddel |       |                              |                | Farbst.-Hyase-Quaddel |       |                              |                |
|-------------------|-------|------------------------------|----------------|-----------------------|-------|------------------------------|----------------|
| $\bar{x}$         | $s^2$ | $\bar{x}(t) - \bar{x}(10'v)$ | Siche-<br>rung | $\bar{x}$             | $s^2$ | $\bar{x}(t) - \bar{x}(10'v)$ | Siche-<br>rung |
| 10'v              | 88    | 475                          |                | 144                   | 323   |                              |                |
| 0'                | 89    | 477                          |                | 140                   | 319   | - 4                          |                |
| 10'               | 89    | 475                          |                | 137                   | 277   | - 7                          |                |
| 20'               | 89    | 551                          |                | 129                   | 237   | - 15                         | 1 %            |
| 30'               | 88    | 488                          |                | 124                   | 233   | - 20                         | 1 %            |
| 40'               | 88    | 438                          |                | 119                   | 257   | - 25                         | 1 %            |
| 50'               | 88    | 514                          |                | 113                   | 255   | - 31                         | 1 %            |
| 60'               | 89    | 497                          |                | 109                   | 274   | - 35                         | 1 %            |
| 70'               | 88    | 470                          |                | 105                   | 252   | - 39                         | 1 %            |
| 80'               | 88    | 482                          |                | 103                   | 278   | - 41                         | 1 %            |
| 90'               | 89    | 482                          |                | 101                   | 330   | - 43                         | 1 %            |
| 100'              | 89    | 465                          |                | 102                   | 338   | - 42                         | 1 %            |

1 000 I. E. Liquemin

Tabelle 15 a

## B e i n

| Farbstoff-Quaddel |       |                              |                | Farbst.-Hyase-Quaddel |       |                              |                |
|-------------------|-------|------------------------------|----------------|-----------------------|-------|------------------------------|----------------|
| $\bar{x}$         | $s^2$ | $\bar{x}(t) - \bar{x}(10'v)$ | Siche-<br>rung | $\bar{x}$             | $s^2$ | $\bar{x}(t) - \bar{x}(10'v)$ | Siche-<br>rung |
| 10'v              | 108   | 357                          |                | 206                   | 878   |                              |                |
| 0'                | 108   | 372                          |                | 200                   | 825   | - 6                          |                |
| 10'               | 108   | 342                          |                | 195                   | 790   | - 11                         | 5 %            |
| 20'               | 108   | 346                          |                | 182                   | 580   | - 24                         | 1 %            |
| 30'               | 108   | 340                          |                | 171                   | 649   | - 35                         | 1 %            |
| 40'               | 109   | 378                          | + 1            | 162                   | 536   | - 44                         | 1 %            |
| 50'               | 109   | 382                          | + 1            | 155                   | 502   | - 51                         | 1 %            |
| 60'               | 109   | 383                          | + 1            | 147                   | 463   | - 59                         | 1 %            |
| 70'               | 109   | 369                          | + 1            | 140                   | 532   | - 66                         | 1 %            |
| 80'               | 109   | 349                          | + 1            | 135                   | 484   | - 71                         | 1 %            |
| 90'               | 109   | 334                          | + 1            | 132                   | 401   | - 74                         | 1 %            |
| 100'              | 108   | 343                          |                | 132                   | 408   | - 74                         | 1 %            |

1 000 I. E. Liquemin

Tabelle 15 b

## B a u c h

| Farbstoff-Quaddel |       |                              |                | Farbst.-Hyase-Quaddel |       |                              |                |
|-------------------|-------|------------------------------|----------------|-----------------------|-------|------------------------------|----------------|
| $\bar{x}$         | $s^2$ | $\bar{x}(t) - \bar{x}(10'v)$ | Siche-<br>rung | $\bar{x}$             | $s^2$ | $\bar{x}(t) - \bar{x}(10'v)$ | Siche-<br>rung |
| 10'v              | 77    | 109                          |                | 171                   | 298   |                              |                |
| 0'                | 77    | 93                           |                | 171                   | 300   |                              |                |
| 10'               | 77    | 104                          |                | 169                   | 303   | - 2                          |                |
| 20'               | 78    | 95                           | + 1            | 163                   | 246   | - 8                          | 1 %            |
| 30'               | 79    | 93                           | + 2            | 155                   | 268   | - 16                         | 1 %            |
| 40'               | 77    | 114                          |                | 148                   | 175   | - 23                         | 1 %            |
| 50'               | 77    | 112                          |                | 141                   | 167   | - 30                         | 1 %            |
| 60'               | 77    | 105                          |                | 136                   | 174   | - 35                         | 1 %            |
| 70'               | 76    | 112                          | - 1            | 135                   | 177   | - 36                         | 1 %            |
| 80'               | 76    | 91                           | - 1            | 132                   | 214   | - 39                         | 1 %            |
| 90'               | 77    | 112                          |                | 132                   | 185   | - 39                         | 1 %            |
| 100'              | 77    | 118                          |                | 132                   | 174   | - 39                         | 1 %            |

250 I. E. Liquemin  
Tabelle 16 a

## B e i n

| Farbstoff-Quaddel |       |                              |                | Farbst.-Hyase-Quaddel |       |                              |                |
|-------------------|-------|------------------------------|----------------|-----------------------|-------|------------------------------|----------------|
| $\bar{x}$         | $s^2$ | $\bar{x}(t) - \bar{x}(10'v)$ | Siche-<br>rung | $\bar{x}$             | $s^2$ | $\bar{x}(t) - \bar{x}(10'v)$ | Siche-<br>rung |
| 10'v              | 112   | 764                          |                | 219                   | 919   |                              |                |
| 0'                | 112   | 748                          |                | 219                   | 901   |                              |                |
| 10'               | 112   | 770                          |                | 217                   | 876   | - 2                          |                |
| 20'               | 112   | 792                          |                | 211                   | 852   | - 8                          | 1 %            |
| 30'               | 112   | 761                          |                | 200                   | 906   | - 19                         | 1 %            |
| 40'               | 112   | 738                          |                | 192                   | 851   | - 27                         | 1 %            |
| 50'               | 112   | 758                          |                | 184                   | 792   | - 35                         | 1 %            |
| 60'               | 112   | 800                          |                | 179                   | 788   | - 40                         | 1 %            |
| 70'               | 111   | 728                          | - 1            | 177                   | 889   | - 42                         | 1 %            |
| 80'               | 112   | 718                          |                | 175                   | 862   | - 44                         | 1 %            |
| 90'               | 112   | 760                          |                | 174                   | 835   | - 45                         | 1 %            |
| 100'              | 111   | 733                          | - 1            | 174                   | 806   | - 45                         | 1 %            |

250 I. E. Liquemin  
Tabelle 16 b

## B a u c h

| Farbstoff-Quaddel |           |       |                              | Farbst.-Hyase-Quaddel |           |       |                                                |
|-------------------|-----------|-------|------------------------------|-----------------------|-----------|-------|------------------------------------------------|
|                   | $\bar{x}$ | $s^2$ | $\bar{x}(t) - \bar{x}(10'v)$ | Siche-<br>rung        | $\bar{x}$ | $s^2$ | $\bar{x}(t) - \bar{x}(10'v)$<br>Siche-<br>rung |
| 10'v              | 83        | 103   |                              |                       | 120       | 182   |                                                |
| 0'                | 82        | 110   | - 1                          |                       | 120       | 213   |                                                |
| 10'               | 82        | 115   | - 1                          |                       | 119       | 226   | - 1                                            |
| 20'               | 81        | 101   | - 2                          |                       | 119       | 178   | - 1                                            |
| 30'               | 82        | 124   | - 1                          |                       | 119       | 200   | - 1                                            |
| 40'               | 83        | 100   |                              |                       | 119       | 190   | - 1                                            |
| 50'               | 83        | 109   |                              |                       | 119       | 218   | - 1                                            |
| 60'               | 83        | 121   |                              |                       | 120       | 211   |                                                |
| 70'               | 82        | 114   | - 1                          |                       | 120       | 157   |                                                |
| 80'               | 82        | 97    | - 1                          |                       | 120       | 194   |                                                |
| 90'               | 83        | 103   |                              |                       | 120       | 194   |                                                |
| 100'              | 83        | 108   |                              |                       | 121       | 199   | + 1                                            |

1 000 I. E. Liquemin + 10 mg Protaminsulfat

Tabelle 17 a

## B e i n

| Farbstoff-Quaddel |           |       |                              | Farbst.-Hyase-Quaddel |           |       |                                                |
|-------------------|-----------|-------|------------------------------|-----------------------|-----------|-------|------------------------------------------------|
|                   | $\bar{x}$ | $s^2$ | $\bar{x}(t) - \bar{x}(10'v)$ | Siche-<br>rung        | $\bar{x}$ | $s^2$ | $\bar{x}(t) - \bar{x}(10'v)$<br>Siche-<br>rung |
| 10'v              | 106       | 244   |                              |                       | 194       | 367   |                                                |
| 0'                | 105       | 244   | - 1                          |                       | 194       | 411   |                                                |
| 10'               | 105       | 239   | - 1                          |                       | 194       | 395   |                                                |
| 20'               | 106       | 249   |                              |                       | 193       | 426   | - 1                                            |
| 30'               | 106       | 261   |                              |                       | 194       | 363   |                                                |
| 40'               | 105       | 293   | - 1                          |                       | 192       | 350   | - 2                                            |
| 50'               | 107       | 250   | + 1                          |                       | 194       | 328   |                                                |
| 60'               | 106       | 237   |                              |                       | 194       | 383   |                                                |
| 70'               | 105       | 188   | - 1                          |                       | 193       | 379   | - 1                                            |
| 80'               | 106       | 244   |                              |                       | 193       | 367   | - 1                                            |
| 90'               | 107       | 216   | + 1                          |                       | 193       | 389   | - 1                                            |
| 100'              | 106       | 237   |                              |                       | 194       | 346   |                                                |

1 000 I. E. Liquemin + 10 mg Protaminsulfat

Tabelle 17 b

## B a u c h

| Farbstoff-Quaddel |       |                              |                | Farbst.-Hyase-Quaddel |       |                              |                |
|-------------------|-------|------------------------------|----------------|-----------------------|-------|------------------------------|----------------|
| $\bar{x}$         | $s^2$ | $\bar{x}(t) - \bar{x}(10'v)$ | Siche-<br>rung | $\bar{x}$             | $s^2$ | $\bar{x}(t) - \bar{x}(10'v)$ | Siche-<br>rung |
| 10'v              | 81    | 253                          |                | 133                   | 347   |                              |                |
| 0'                | 81    | 233                          |                | 133                   | 347   |                              |                |
| 10'               | 81    | 221                          |                | 131                   | 363   | - 2                          |                |
| 20'               | 81    | 207                          |                | 129                   | 347   | - 4                          | 1 %            |
| 30'               | 81    | 248                          |                | 128                   | 327   | - 5                          | 1 %            |
| 40'               | 81    | 261                          |                | 126                   | 305   | - 7                          | 1 %            |
| 50'               | 80    | 271                          | - 1            | 125                   | 309   | - 8                          | 1 %            |
| 60'               | 81    | 246                          |                | 124                   | 334   | - 9                          | 1 %            |
| 70'               | 81    | 253                          |                | 122                   | 311   | - 11                         | 1 %            |
| 80'               | 80    | 238                          | - 1            | 122                   | 326   | - 11                         | 1 %            |
| 90'               | 80    | 237                          | - 1            | 121                   | 315   | - 12                         | 1 %            |
| 100'              | 80    | 235                          | - 1            | 122                   | 302   | - 11                         | 1 %            |

1 000 I. E. Liquemin + 50 mg Avil

Tabelle 18 a

## B e i n

| Farbstoff-Quaddel |       |                              |                | Farbst.-Hyase-Quaddel |       |                              |                |
|-------------------|-------|------------------------------|----------------|-----------------------|-------|------------------------------|----------------|
| $\bar{x}$         | $s^2$ | $\bar{x}(t) - \bar{x}(10'v)$ | Siche-<br>rung | $\bar{x}$             | $s^2$ | $\bar{x}(t) - \bar{x}(10'v)$ | Siche-<br>rung |
| 10'v              | 113   | 335                          |                | 185                   | 981   |                              |                |
| 0'                | 114   | 328                          | + 1            | 186                   | 1010  | + 1                          |                |
| 10'               | 113   | 346                          |                | 183                   | 834   | - 2                          | 5 %            |
| 20'               | 113   | 358                          |                | 180                   | 894   | - 5                          | 1 %            |
| 30'               | 113   | 347                          |                | 178                   | 898   | - 7                          | 1 %            |
| 40'               | 114   | 322                          | + 1            | 177                   | 874   | - 8                          | 1 %            |
| 50'               | 114   | 294                          | + 1            | 174                   | 947   | - 11                         | 1 %            |
| 60'               | 113   | 361                          |                | 173                   | 823   | - 12                         | 1 %            |
| 70'               | 113   | 359                          |                | 171                   | 831   | - 14                         | 1 %            |
| 80'               | 114   | 348                          | + 1            | 170                   | 787   | - 15                         | 1 %            |
| 90'               | 114   | 345                          | + 1            | 170                   | 764   | - 15                         | 1 %            |
| 100'              | 114   | 312                          | + 1            | 171                   | 755   | - 14                         | 1 %            |

1 000 I. E. Liquemin + 50 mg Avil

Tabelle 18 b

## B a u c h

| Farbstoff-Quaddel |           |       |                              |                | Farbst. -Hyase-Quaddel |       |                              |                |  |
|-------------------|-----------|-------|------------------------------|----------------|------------------------|-------|------------------------------|----------------|--|
|                   | $\bar{x}$ | $s^2$ | $\bar{x}(t) - \bar{x}(10'v)$ | Siche-<br>rung | $\bar{x}$              | $s^2$ | $\bar{x}(t) - \bar{x}(10'v)$ | Siche-<br>rung |  |
| 10' v             | 91        | 211   |                              |                | 138                    | 370   |                              |                |  |
| 0'                | 91        | 217   |                              |                | 138                    | 399   |                              |                |  |
| 10'               | 91        | 226   |                              |                | 134                    | 350   | - 4                          | 1 %            |  |
| 20'               | 90        | 235   | - 1                          |                | 133                    | 361   | - 5                          | 1 %            |  |
| 30'               | 90        | 242   | - 1                          |                | 131                    | 358   | - 7                          | 1 %            |  |
| 40'               | 91        | 181   |                              |                | 129                    | 402   | - 9                          | 1 %            |  |
| 50'               | 90        | 230   | - 1                          |                | 127                    | 349   | - 11                         | 1 %            |  |
| 60'               | 90        | 192   | - 1                          |                | 125                    | 345   | - 13                         | 1 %            |  |
| 70'               | 90        | 188   | - 1                          |                | 126                    | 356   | - 12                         | 1 %            |  |
| 80'               | 90        | 173   | - 1                          |                | 126                    | 366   | - 12                         | 1 %            |  |
| 90'               | 91        | 223   |                              |                | 126                    | 362   | - 12                         | 1 %            |  |
| 100'              | 91        | 223   |                              |                | 126                    | 362   | - 12                         | 1 %            |  |

1 000 I. E. Liquemin + 10 mg Regitin

Tabelle 19 a

## B e i n

| Farbstoff-Quaddel |           |       |                              | Farbst.-Hyase-Quaddel |           |       |                              |                |
|-------------------|-----------|-------|------------------------------|-----------------------|-----------|-------|------------------------------|----------------|
|                   | $\bar{x}$ | $s^2$ | $\bar{x}(t) - \bar{x}(10'v)$ | Siche-<br>rung        | $\bar{x}$ | $s^2$ | $\bar{x}(t) - \bar{x}(10'v)$ | Siche-<br>rung |
| 10' v             | 127       | 147   |                              |                       | 201       | 843   |                              |                |
| 0'                | 127       | 175   |                              |                       | 201       | 803   |                              |                |
| 10'               | 126       | 167   | - 1                          |                       | 197       | 803   | - 4                          | 1 %            |
| 20'               | 127       | 144   |                              |                       | 194       | 764   | - 6                          | 1 %            |
| 30'               | 127       | 129   |                              |                       | 190       | 744   | - 11                         | 1 %            |
| 40'               | 128       | 123   | + 1                          |                       | 188       | 780   | - 13                         | 1 %            |
| 50'               | 129       | 146   | + 2                          |                       | 185       | 751   | - 16                         | 1 %            |
| 60'               | 127       | 141   |                              |                       | 182       | 744   | - 19                         | 1 %            |
| 70'               | 127       | 146   |                              |                       | 183       | 763   | - 18                         | 1 %            |
| 80'               | 128       | 127   | + 1                          |                       | 183       | 773   | - 18                         | 1 %            |
| 90'               | 127       | 135   |                              |                       | 183       | 761   | - 18                         | 1 %            |
| 100'              | 127       | 165   |                              |                       | 182       | 754   | - 19                         | 1 %            |

1 000 I. E. Liquemin + 10 mg Regitin

Tabelle 19 b

## LITERATURVERZEICHNIS

1. Mathies, H. und Jankowski, A.:  
Klin. Wschr. 35, 892 (1957)
2. Mathies, H.:           Arzneim.-Forsch. 233 (1958)
3. Mathies, H., Biechele, J. und Hartmann, M.:  
Ärztl. Forsch. i. Druck
4. Mathies, H. und v. Werther, G.:  
Arzneim. Forsch.,  
9. Jahrgang, 376 (1959)
5. Mathies, H.:           Zeitschr. ges. exper. Med. 131, 118 (1958)
6. Mathies, H.:           Zeitschr. Rheumaforsch. 18, 308 (1959)
7. Mathies, H. und v. Werther, G.:  
Zeitschr. angew. Bäder-Klimahk. 5, 503 (1958)
8. Mathies, H.:           Zeitschr. Rheumaforsch. 18, 205 (1959)
9. Mathies, H.:           Arch. int. pharmacodys i. Druck
10. Scheufele, R.:       Diss. München 1958
11. Mathies, H. und Schlierf, G.:  
i. Vorbereitung
12. Mathies, H.:       Verh. dtsch. Ges. in.Med. 65, 447 (1959)
13. Maxein, H.:       Diss. München 1959
14. Ziware, P.:       Diss. München in Vorbereitung
15. Meder, H.:       Diss. München in Vorbereitung
16. Hristoforis, A.:   Diss. München in Vorbereitung
17. Poulantzas, J.:   Diss. München 1958
18. Mathies, H.:       VI Intern. Kongreß Univ. Moorforsch. Juni 1958  
Brüssel und Spa
19. Ahlheim, G.:       Diss. München in Vorbereitung

20. Riley, J. F. und West, G. B.:  
Fed. Proc. 11, 350 (1952)
21. Werle, E. und Amann, R.:  
Naturwissenschaften 42, 583 (1955)
22. Sonyal, R. K. und West, G. B.:  
Nature (London), 1293 (1956)
23. Schalch, W. R. und Bircher, R.:  
Helv. Physiol. Acta 6, 813 (1948)

Herrn Professor Dr. W. SEITZ möchte ich für die Überlassung des Themas danken.

Herrn Dr. H. MATHIES danke ich vielmals für die Anregungen zu dieser Arbeit und die Unterstützung bei ihrer Abfassung.

Herr Dipl. Math. K. LIEBRICH führte die statistische Auswertung durch.

Ferner möchte ich all denjenigen danken, die sich freundlicherweise für die Versuche zur Verfügung stellten.

## LEBENS LAUF

Ich wurde am 5. April 1932 in Bonn geboren.

Von 1938 bis 1942 besuchte ich die Volksschule zu Honnef. Von 1942 bis 1945 war ich Schülerin der Oberschule zu Honnef. Von 1945 bis 1951 besuchte ich das Neusprachliche Gymnasium Insel Nonnenwerth, wo ich im Juli 1951 die Reifeprüfung ablegte.

1954 begann ich mit dem Studium der Medizin an der Universität zu Bonn, wo ich im März 1957 die ärztliche Vorprüfung bestand. Seit dem Sommersemester 1957 studiere ich in München.

Am 2. Juni 1960 habe ich das medizinische Staatsexamen bestanden.





